

LONG-ACTING COLLUNARIUM

Patent Number: JP4026617
Publication date: 1992-01-29
Inventor(s): AIKAWA KATSUYOSHI; others: 03
Applicant(s):: TAISHO PHARMACEUT CO LTD
Requested Patent: JP4026617
Application Number: JP19900131872 19900522
Priority Number(s): A61K9/08 ; A61K9/12 ; A61K45/00 ; A61K47/32
IPC Classification: A61K9/08 ; A61K9/12 ; A61K45/00 ; A61K47/32
EC Classification: JP2841714B2
Equivalents: JP2841714B2

Abstract

PURPOSE: To obtain a collunarium easily sprayable with a sprayer and stably staying in the nasal cavity by compounding an active component and a polyvinyl acetal diethylamino acetate (AEA).

CONSTITUTION: An active component such as antihistaminic agent, anti-allergic agent, vasoconstrictor, secretion suppressing agent, enzymatic antiphlogistic agent and anti-inflammatory agent is compounded with AEA. The amount of AEA is 0.1-10wt.%, preferably 0.5-8wt.% based on the total drug preparation. The objective collunarium can be prepared by dissolving each component other than AEA in refined water, adding AEA to the solution and, as necessary, adjusting the pH preferably to 4.0-6.0. The AEA in the solution is gelatinized in the nasal cavity and attached to the nasal mucosa to improve the residence of the collunarium and to slowly release the active compound from the gel matrix.

Data supplied from the esp@cenet database - 12

⑪ 公開特許公報 (A)

平4-26617

⑤Int.Cl.⁵A 61 K 9/08
9/12
45/00
47/32

識別記号

U
AEM

府内整理番号

7624-4C
7624-4C
8415-4C
7624-4C
7624-4C

④公開 平成4年(1992)1月29日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑤発明の名称 持効性点鼻剤

⑥特 願 平2-131872

⑦出 願 平2(1990)5月22日

⑧発明者	相川 勝義	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑨発明者	宇田 晴美	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑩発明者	鈴木 建一	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑪発明者	吉田 繼親	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑫出願人	大正製薬株式会社	東京都豊島区高田3丁目24番1号	
⑬代理人	弁理士 北川 富造		

日月 索引 書

1. 発明の名称

持効性点鼻剤

2. 特許請求の範囲

(1) 有効成分及びポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートを配合した点鼻剤。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明はポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート(以下、AEAと略称する。)を配合した点鼻剤に関し、更に詳しくは噴霧器から容易に噴霧でき、かつ鼻腔内の滞留性がよい点鼻剤に関する。

従来の技術及び発明が解決しようとする課題

近年花粉症患者の増加により、抗ヒスタミン剤を配合した、効果の持続する点鼻剤の需要が急速に高まっている。

点鼻剤は噴霧器などを使用して鼻腔内に投与す

る液剤である。従来の点鼻剤では鼻腔へ噴霧した後すぐに鼻孔から咽頭部へ流出する液だれ現象を起こしてしまうため不快感を生じ、また十分な効果が得られないという欠点があった。

しかしながら、この欠点を補うために増粘処理を行うと、今度は点鼻剤の粘度が高くなるために噴霧できなくなるか、あるいは噴霧できても粒子径が大きくなるために粒子が均一に広がらず、鼻腔入口で止まってしまうので、実用的でなくなるという問題を生じた。このため、点鼻剤の鼻腔内滞留性の改善は難しい課題であった。

本発明の目的はこのような状況の中で鼻腔内滞留性を改善し、効果が持続する点鼻剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

本発明は有効成分及びAEAを配合した点鼻剤である。

本発明において、有効成分としては抗ヒスタミン剤又は抗アレルギー剤(例えばマレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラジン、塩酸

イソチベンジル、クロモグリク酸ナトリウムなど)、血管収縮剤(塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸ナファゾリン、塩酸フェニレフリン、塩酸フェニルプロバノールアミンなど)、分泌抑制剤(ベラドンナ総アルカロイドなど)、酵素消炎剤(塩化リゾチームなど)、抗炎症剤(グリチルリチン酸など)などを用いることができる。

本発明においてAEAの配合量は配合成分によって変わるが、製剤全量に対して概ね0.1~10重量%、好ましくは0.5~8重量%である。AEAの配合量が10重量%を超えるとAEAが点鼻剤に溶解しにくくなり、また、0.1重量%より少ないと鼻腔内滞留性の改善は見られなくなる。

本発明の点鼻剤にAEAを溶解させるためには製剤のpHを6.5以下に調整する。ここで、製剤のpHは、鼻粘膜への刺激を考慮すると、pH 4.0~6.5であることが望ましい。

本発明の点鼻剤はAEA以外の各成分を精製水に溶解した後、AEAを加え、必要によりpH調整剤を加えてpHを調整することにより製造する

ことができる。

本発明の点鼻剤には有効成分及びAEAの他、通常点鼻剤に用いられる物質、例えば局所麻酔剤(塩酸ジブカイン、リドカイン、塩酸リドカイン、塩酸プロカインなど)、殺菌剤(ヒビテン、塩酸デカリニウムクロライドなど)、副腎皮質ホルモン(酢酸ヒドロコルチゾンなど)、カフェイン類(カフェイン、無水カフェインなど)、増粘剤(ポリビニルビロリドン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロビルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマーなど)、界面活性剤(ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルなど)、等強化剤(グリセリンなど)、pH調整剤(クエン酸、クエン酸緩衝液、酒石酸、酒石酸緩衝液、塩酸など)、安定化剤(エチレンジアミン四酢酸塩など)、溶媒(精製水など)、抗生物質などを本発明の効果を損なわない範囲で配合する

- 3 -

ことができる。

発明の効果

本発明の点鼻剤は粘性はほとんどみられないので、スムーズに噴霧できる。ところが、溶液を噴霧すると、溶液中のAEAは鼻腔内でゲル状にかかり、鼻腔内に付着するので鼻腔内滞留性は高くなる。従って、このゲルマトリックスから薬物が徐放化される。

実施例

以下、実施例及び試験例を示し、本発明を更に詳細に説明する。

実施例 1

マイレン酸クロルフェニラミン0.5重量%及び塩酸テトラヒドロゾリン0.1重量%を精製水に溶解した後、これにAEA 5重量%を加え、クエン酸緩衝液を用いてpH 4に調整し、点鼻剤を調製した。

実施例 2

マイレン酸クロルフェニラミン0.5重量%、塩酸テトラヒドロゾリン0.1重量%、リドカイン0.5

- 4 -

重量%及びグリチルリチン酸ジカリウム0.3重量%を精製水に溶解した後、これにAEA 3重量%を加え、塩酸を用いてpH 5に調整し、点鼻剤を調製した。

実施例 3

マイレン酸クロルフェニラミン0.5重量%、塩酸ナファゾリン0.1重量%及び塩化ベンゼトニウム0.02重量%のグリセリン水溶液にヒドロキシプロビルセルロース3重量%を添加し、次にAEA 2重量%を加え、酒石酸緩衝液を用いてpH 4.5に調整し、点鼻剤を調製した。

実施例 4

マイレン酸クロルフェニラミン0.5重量%及び塩酸ナファゾリン0.1重量%、リドカイン0.5重量%及び塩化ベンゼトニウム0.02重量%を精製水に溶解した後、AEA 3重量%を加え、クエン酸緩衝液を用いてpH 4.5に調整し、点鼻剤を調製した。

試験例 1 (マレイン酸クロルフェニラミンの鼻腔内滞留性試験)

[試料の調製]

マレイン酸クロルフェニラミン0.5重量%及び塩酸テトラヒドロゾリン0.1重量%を精製水に溶解した後、これにAEAを第1表に示した量(0~10重量%)を加え、クエン酸緩衝液を用いてpH 4に調整し試料1~6を調製した。

[試験方法]

ウイスター系雄性ラット(7週齢~10週齢、体重200~250g)を1群3匹として用いた。ラットを麻酔後、頸部を切開し、気道及び食道を露出させた。ポリエチレンチューブを気道に挿入し、気道を確保した後、同径カニューレを食道から後鼻腔へ向かって挿入した(鼻腔カニューレ)。口腔と鼻腔を通じる鼻口蓋管を、試験液の漏れを防ぐために合成接着剤で閉じた。

各試料25μlを鼻孔より投与し、一定時間後、鼻腔カニューレに連結させた定量ポンプで生理食塩水を後鼻腔から鼻腔へ向けて注入し鼻腔内を洗浄

- 7 -

量%加え、クエン酸緩衝液を用いてpH 5に調整し、試料1とした。また、試料1においてAEA3重量%を加えないものも調製し、試料2とした。

[試験方法]

試験例1と同様な方法を用い、塩酸テトラヒドロゾリン及びリドカインの鼻腔内滞留性を調べた。

この結果を第2表に示す。

第2表

	塩酸テトラヒドロゾリン		リドカイン	
	試料1	試料2	試料1	試料2
鼻腔内滞留性※	120	15	90	5

※有効成分(塩酸テトラヒドロゾリン又はリドカイン)10%残存率までの時間(分)

し、鼻孔から流出した洗浄液を捕集した。洗浄液中のマレイン酸クロルフェニラミン量を高速液体クロマトグラフィーにより測定し、残存率を求め、マレイン酸クロルフェニラミンの滞留性を評価した。

この結果を第1表に示す。

第1表

試料	1	2	3	4	5	6
AEA添加量(重量%)	0	0.1	0.5	3	5	10
鼻腔内滞留性※	5	6	15	60	90	120

※マレイン酸クロルフェニラミン10%残存率までの時間(分)

試験例2

[試料の調製]

マレイン酸クロルフェニラミン0.5重量%、塩酸テトラヒドロゾリン0.1重量%及びリドカイン0.5重量%を精製水に溶解した後、AEAを3重

- 8 -

試験例3(噴霧粒子径試験)

[試料の調製]

マレイン酸クロルフェニラミン0.5重量%、塩酸ナファゾリン0.1重量%、リドカイン0.5重量%及び塩化ベンゼトニウム0.02重量%を精製水に溶解した後、AEAを3重量%加え、クエン酸緩衝液を用いてpH 4.9に調整し、試料1とした。また、試料1においてAEA3重量%の代わりにヒドロキシプロビルセルロース5重量%を加えたものを調製し、試料2とし、試料1においてAEA3重量%を加えないものも調製し、試料3とした。

[試験方法]

それぞれの試料を定量噴霧点鼻容器を用いて噴霧し、粒度分布測定装置によりその噴霧粒子径を測定した。

この結果を第1図に示す。

第1図より、試料1(AEA3重量%配合)では試料3(AEA無配合)と同レベルの噴霧粒度分布を示す。一方、試料2(ヒドロキシプロビル

- 9 -

-111-

- 10 -

セルロース 5 重量%配合)は溶液の粘性が高いので、噴霧粒子径が大きく実用的でない。

4. 図面の簡単な説明

第1図は試験例3において調製した試料1~3の噴霧粒度分布図であり、縦軸は粒度分布を、横軸は噴霧粒子径を表す。

特許出願人 大正製薬株式会社
代理人 弁理士 北川 富造

- 11 -

第1図

